

(51) Int.Cl. <sup>4</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/52			A 6 1 K 9/52	N
31/13			31/13	
31/165			31/165	
31/19			31/19	
31/22			31/22	

発明の数 2 (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願昭62-505864  
 (86) (22) 出願日 昭和62年(1987)9月29日  
 (65) 公表番号 特表平1-500998  
 (43) 公表日 平成1年(1989)4月6日  
 (86) 国際出願番号 P C T / I T 8 7 / 0 0 0 8 5  
 (87) 国際公開番号 W O 8 8 / 0 2 2 5 3  
 (87) 国際公開日 昭和63年(1988)4月7日  
 (31) 優先権主張番号 3 5 3 0 A / 8 6  
 (32) 優先日 1986年9月30日  
 (33) 優先権主張国 イタリア ( I T )

(73) 特許権者 999999999  
 バルドッチ, ロベルト  
 イタリア国, フォルリ, 47039 サビニ  
 ャノ スル ルビコネ, ピア デル ソ  
 レ, 4  
 (72) 発明者 バルドッチ, ロベルト  
 イタリア国, フォルリ, 47039 サビニ  
 ャノ スル ルビコネ, ピア デル ソ  
 レ, 4  
 (74) 代理人 弁理士 青木 朗 (外 3 名)  
 審査官 後藤 圭次

## (54) 【発明の名称】 被覆膜及びそれから調製された組成物

## (57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】不活性材料のマイクログラニュールから成るベレット、その上に適用される薬剤層及び該薬剤層上に適用される被覆膜を含んで成る特性性経口組成物であって、前記薬剤がケトプロフェン、バラセタモール、プロブナノール、ジルチアゼム、イソソルビド-5-モノニトレート、フェニルプロパノールアミン及びジアセルヘインから成る群から選択されたいづれかの1種であり、前記被覆膜が、親油性化合物としてのステアリン酸又はパラフィン及び硬化剤としてのエチルセルロース又はメタクリル酸コポリマーから成る、ステアリン酸及びエチルセルロース、又はパラフィン及びメタクリル酸コポリマーの個々の混合物であり、前記親油性化合物が前記薬剤の重量に基づいて0.7%~16%の範囲の量で存在し、そして前記硬化剤が前記薬剤の重量に基づいて0.3

%~26.3%の範囲の量で存在し、そしてインビトロでの前記薬剤の特性性が4~22時間又はそれよりも長いことを特徴とする組成物。

【請求項2】前記薬剤がケトプロフェン、バラセタモール、ジアセルヘイン、イソソルビド-5-モノニトレート及びフェニルプロパノールアミンから成る群から選択され、そして前記被覆膜がステアリン酸及びエチルセルロースの混合物を含んで成ることを特徴とする請求の範囲第1項記載の組成物。

【請求項3】前記薬剤がプロブナノール及びジルチアゼムから成る群から選択され、そして前記被覆膜がパラフィン及びメタクリル酸コポリマーの混合物を含んで成ることを特徴とする請求の範囲第1項記載の組成物。

【請求項4】前記薬剤がケトプロフェンであり、そして前記被覆膜が4.16重量%のステアリン酸及び2.48重量%

3

のエチルセルロースを含んで成ることを特徴とする請求の範囲第1項記載の組成物。

【請求項5】前記薬剤がパラセタモールであり、そして前記被覆膜が15.12重量%のステアリン酸及び3.05重量%のエチルセルロースを含んで成ることを特徴とする請求の範囲第1項記載の組成物。

【請求項6】前記薬剤がイソソルビド-5-モノニトレートであり、そして前記被覆膜が2.84重量%のステアリン酸及び26.3重量%のエチルセルロースを含んで成ることを特徴とする請求の範囲第1項記載の組成物。

【請求項7】前記薬剤がフェニルプロパノールアミンであり、そして前記被覆膜が0.7重量%のステアリン酸及び7.7重量%のエチルセルロースを含んで成ることを特徴とする請求の範囲第1項記載の組成物。

【請求項8】前記薬剤がジアルセヘインであり、そして前記被覆膜が1.25重量%のステアリン酸及び5.5重量%のエチルセルロースを含んで成ることを特徴とする請求の範囲第1項記載の組成物。

【請求項9】前記薬剤がプロブナノールであり、そして前記被覆膜が16.36重量%のパラフィン及び1.81重量%のメタクリル酸コポリマーを含んで成ることを特徴とする請求の範囲第1項記載の組成物。

【請求項10】前記薬剤がジルチアゼムであり、そして前記被覆膜が13重量%のパラフィン及び2.9重量%のメタクリル酸コポリマーを含んで成ることを特徴とする請求の範囲第1項記載の組成物。

【請求項11】不活性材料のマイクログラニュールから成るベレット、その上に適用される薬剤層及び該薬剤層上に適用される被覆膜を含んで成る特効性核組成物の調製方法であって、前記不活性材料のマイクログラニュールを前記薬剤層により被覆し、そして前記薬剤層上に前記被覆膜を適用することを含んで成り、前記薬剤がケトプロフェン、パラセタモール、プロブナノール、ジルチアゼム、イソソルビド-5-モノニトレート、フェニルプロパノールアミン及びジアルセヘインから成る群から選択され、そして前記被覆膜がステアリン酸及びエチルセルロース、又はパラフィン及びメタクリル酸コポリマーの混合物であることを特徴とする方法。

【請求項12】前記被覆膜が成分ステアリン酸/エチルセルロース、又はパラフィン/メタクリル酸コポリマーを含む溶液から適用されることを特徴とする請求の範囲第11項記載の方法。

【請求項13】前記被覆膜が、溶融状態で持続しながら、交互及び別々の層で適用されることを特徴とする請求の範囲第11項記載の方法。

【発明の詳細な説明】

本発明は、医薬及び産業目的のための被覆膜及びそれから調製された組成物に関する。より詳しくは、それは、医薬、家畜、合成又は抽出タイプのものである活性成分の調節された開放のための被覆膜及び前記被覆された活

4

性成分を含む組成物に関する。

医薬分野においては、特効性マイクログラニュールの製造が知られている（たとえばEP123,470及び122,077を参照のこと）。

調製法は、特定の結合剤による0.2〜2mmの直径を有する球状核上への活性成分の適用を含む、又は結合剤による又はそれによらない活性成分の球状核が調製され得る。次に、半透膜が適用され、この膜は調節された期間にわたって薬物の拡散を可能にし、又はそれは特定の期間にわたって分解し、薬物を開放する。

通常使用されている及びいくつかの特許に記載されている膜は、セラック、メタクリル酸のコポリマー、エチルセルロース、エチルセルロースフタレート、デフロキシプロピルメチルセルロース、セルロースアセトフタレート、等から成る。前記の及び現在使用されている膜はまた、天然源、たとえばセラックのものであり、そして従って不明確な組成物のものである。結果として、同一の被覆性を得るために使用される膜は、時々著しく変化し、そして従って安定性の問題を付与する。従って、大量製造は難しく、そしてしばしば同じ開放パターンを得ることは不可能である。

さらに、0次開放又は薬物の必要に従っての調節された期間にわたっての開放性を達成することは非常に困難である。

医薬分野においては、特効性製剤の目的は、1日2回の投与の薬量学により12時間の治療上活性的な血液レベル又は1日1回のカプセルの投与により24時間の血液レベルを得ることである。前記結果を達成するためには、薬物の開放性はそれぞれの薬物の特徴的な半減期に従って多かれ少なかれ遅延されるべきである。

適用される膜の量又は2つの成分の間の割合を変えることにより、ケトプロフェン（エチルセルロース/ステアリン酸膜）に関しては第1図及びジルチアゼム塩酸塩（パラフィン/メタクリル酸のコポリマー膜）に関しては第2図に示されるように、4〜6時間から18〜22時間及びそれ以上の特効性を得ることが可能であることが見出された。

この技術的な柔軟性は、所望の期間にわたって医薬効果を付与するインビボでの血液レベルを得るために、最も適切なインビトロでの開放性の選択を可能にする。

いくつかの試験が、パッチ間でひじょうに良好な再現性及び良好な安定性を示した。明確な分子組成を有し、そして国際薬局方にしばしば報告されている合成生成物からの膜は、分析試験により示されるように、改良された純度を提供する。

パラフィンのようにこれらの新しい膜は、それら自体の性質のために、被覆されるべき生成物に対してひじょうに低い化学的親和性を有する。この場合、ひじょうに良好な相溶性が膜と被覆される生成物との間に存在し、

そして良好な時間安定性が達成され得る。

従って、本発明は半透膜又は分解膜として親油性化合物のみ又は適切な硬化剤との混合物の使用に関する。さらに詳しくは、本発明は、医薬用、化粧品、家畜用、合成及び抽出物質のための被覆膜、及びそれらから調製された組成物に関する。

もう1つの態様においては、本発明はまた、治療上活性的な化合物の第一層より不活性な材料のベレットを被覆し、そして次に親油性物質のみ又は硬化剤との混合物からなる第二層を前記第一層上に適用することを含んで或る、前記組成物を調製するための方法も提供する。

本発明の組成物において、不活性ベレットは好ましくは、スクロース及びブスターチである。

親油性膜として使用される物質は次のものである：

A) 12〜20個の炭素原子を含む脂肪酸、たとえばパルミチン酸及び／又はパラフィン (USP XXI, 1584ページ)。

硬化作用を有するために使用される化合物は、次のものから選択される：

B) エトキシ基44.5〜50%を有するエチルセルロース (Hercules Inc.の商品)、

C) ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Dow ChemicalsタイプE Premium、粘度50〜4000cps)、

D) ヒドロキシエチルセルロース (Hercules Natroso 1、粘度180〜250cps)、

E) ヒドロキシプロピルセルロース (Hercules, Klucel、粘度150〜6500cps)、

F) ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (Shinetsu Chemicals, Tokyo)、

G) メチルセルロース (Dow Chemical—Methocel Premium、粘度15〜4000cps Henkel, Viscotran)、

H) メタクリル酸のコポリマー (Rohm Pharma GmbH) Eu draigt E, L, S, RS, RL, E30D, L30D, RL30D, RS30Dタイプ、

I) セルロースアセトフタレート (Kodak)、

L) ポリエチレングリコール (Hoechst PEG、分子量300〜35000)、

M) ポリビニルアセテート (PVA) (Colorcon UK) (Canada Packers Chemicals, Canada)、

N) ポリビニルピロリドン (PVP) (BASF, Kollidon, K値10〜95)、

O) ヒドロキシプロピルセルロース (Dow Chemicals、粘度12000cps)、

P) カルボキシメチルセルロースナトリウム (Henkel D qhydazol、粘度400〜15000cps)、及び

Q) ポリビニルアセトフタレート (PVAP) (Colorcon, UK) (Canada Packers Chemicals, Canada)。

上記すべての硬化剤は、好ましくは、エタノール、アセトン、塩化メチレン又は他の有機溶媒に、室温で又はその使用される溶媒の沸点に相当する温度で溶解される。この場合、0.1%〜飽和の溶液が得られる。硬化剤は、単独で又はそれらの混合物として使用され得る。

親油性物質は前記溶媒中に溶解され、又はそれらは溶融される。それらは単独で又はお互いの混合物として使用され得、そしてそれらは溶融され又は溶液として適用される。

膜としてステアリン酸のみによりデオフィン上にけなわれた試験は、同じ量のステアリン酸 (但しヒドロキシプロピルメチルセルロースが添加された) により得られた膜と比較してより早い開放性を示す。親油性化合物への硬化剤の添加により、調節された期間にわたってより柔軟且つより速い開放性が達成される。機械的により硬質で且つより安定した膜を得るためには、親油性化合物は、硬化剤と共に、可能なら溶解して、一つおきの層においてブレンドされるべきである。

この場合、好ましい量は、親油性物質に関して、0.1〜99.1%であり、そして硬化剤に関して、0.9〜99.9%である。被覆されるべきマイクログラニュール又は他の材料上への膜の適用は、次のものを達成するために行なわれる：被覆された材料の徐効性開放、胃腸の保護、不相溶性物質の分離、化学反応性の低下、物理的分離、取扱の改良 (悪い香り及び味を除くための)、及び安定性の改良。溶融された又は溶解された膜は、高圧ポンプによりマイクロドロップとして変えられ、被覆されるべき材料上に適用され得る。

前記工程は、直径に従って3〜40rpmの種々の回転速度を有するステンレス鋼のコーチングパン中で、流動床装置 (uni-glatt) により又は高速ミキサー、たとえばLoedige型又は同様のもので行なわれる。その工程に使用された溶媒の蒸発は、温度調節ドライヤーにより又は30°C〜45°Cの温度で真空下で行なわれる。

親油性化合物 (単独で又は硬化剤の添加によりお互い混合して) はまた、噴霧乾燥又は噴霧冷却法により使用され得る。

次の例は本発明を例示し、そしてその理解を促進する。

#### 例1

ステンレス鋼のコーチングパン中に置かれた、スクロース75% (w/w) 及びブスターチ25% (w/w) から成る中性ベレット19kg上に、ポリエチレングリコール (MW4000) の20% (w/w) アルコール溶液 (エタノール) と共にKetoprofen 53.5kgを適用した。乾燥の後、エチルセルロース (エトキシ基44.5〜50%を有する) の4.5% (w/w) アルコール溶液及びステアリン酸7.5%を、タルク2.70kgと共に添加した。

乾燥の後、その生成物は、ステアリン酸 (NF XVI, 1611ページ) 2.23kg及びエチルセルロース1.33kgを含んだ。USP XXI、装置No.1 (150rpm) 及びpH7.2の消化液900mlによりけなわれた開放試験は、第1図の曲線Dに報告されている結果を示した。曲線A〜Cは、高められた量の膜を有する配合物により得られた。前記配合物に関しては、50〜250mgのケトプロフェンを含むカプセルが

調整され得る。

## 例2

パラセタモール82.00kgを、Loedige型のミキサー中に充填し、そして撹拌しながら、熔融され、そしてエチルセルロース(44.5~50%のエトキシ基)の10%(w/w)エタノール溶液25.00kgと共に混合されたステアリン酸(NF XVI,1611ページ)12.40kgを、50~60℃の温度で添加した。

その塊状物を10~15分間、撹拌し、そして次に35~45℃で恒温ボックス中において乾燥せしめた。このようにして得られた粒状物は隠された風味を有し、そしてモノドーズ(monodose)バッグ又は他の医薬形で使用され得る。その粒状物を、ステアリン酸マグネシウム3.00kgと共に混合し、そしてパラセタモール200mg~1gを含む錠剤を調製した。

USP XXI, 装置No.2(50rpm)及びpH5.8の消化液900mlにより行なわれた開放試験は、次の開放結果を示した:1時間=22.8%, 4時間=54.6%及び8時間=98.3%。

開放速度は、適用される膜の量を変えることにより高められ又は低められた。Loedige型ミキサーの代わりに流動床又はステンレス鋼パンを使用することができ、そして同じ膜による比較結果を得ることができる。

## 例3

例2に記載のように操作して(但し10%の膜のみを適用して)、ひじょうに急速な開放性を示す錠剤を得た。10~20%の同じ膜を用いてのステンレス鋼パンにおける錠剤の被覆に関しては、次の開放プロフィールが得られた:1時間=10~25%, 4時間=40~80%及び8時間=70~100%。

## 例4

例1に記載のようにして操作して、不活性粒状物(0.7~1mmの大きさ)34.40kg上に、酢酸プロパノール49.50kgを、ポリビニルピロリドン(K値=30)の20%(w/w)エタノール溶液11.00kgと共に適用した。

あらかじめ溶解され、そして30~45℃の温度で塩化メチレンにより40%濃度に希釈された、合計重量8.10kgのパラフィンに関する膜が、連続層で適用された。

メタクリル酸のコポリマー(Rohm Pharma,Eudragit E及びRS型)を、アセトン溶液に適用した。最終量は次の通りであった:Eudragit RS 0.60kg;Eudragit E 0.30kg

連続層の適用の間、タルク4.80kgを添加した。

開放試験が、1時間、4時間及び8時間で、USP XXI, 装置No.1(100rpm)及びpH12.2の消化液900mlにより行なわれ、そして次の結果を与えた:1時間=13.3%;4時間=47.2%及び8時間=82.8%。

塩酸プロパノール160mgを含むカプセルの投与の後、インビボの結果は、スイス、イギリス等で入手できる既知の生成物、Inderal 1A:プロパノールを含む市販の医薬品であるように24時間、薬理学的に活性的

な血液レベルを示した。前記配合物に関しては、塩酸プロパノール40~250mgを含むカプセルが調製される。

## 例5

例4に記載のようにして操作した。但し、乾燥マイクログラニュール上に次の組成物を適用した:

塩酸ジルチアゼム	43.6%
中性粒状物	22.5%
(0.7~1mmの大きさ)	
10 パラフィン(USP XXI,1584ページ)	13.0%
ポリビニルピロリドン(USP XXI,1584ページ)	8.8%
Eudragit E(Rohm Pharma)	2.1%
Eudragit RS(Rohm Pharma)	0.8%
タルク	9.2%

USP XXI, 装置No.1(100rpm)及び800mlのHCl N/10による分析は、第2表、曲線Dに報告されている結果を提供した。他の曲線は、上記曲線との比較のために膜の量を高めたり又は低めたりすることによって得られた。これらの種々の開放速度は、ひじょうに良好な再現性により保証された。

前記配合物に関しては、ジルチアゼム50~250mgを含むカプセルを得ることができる。

## 例6

中性マイクログラニュール(粒状サイズ0.9~1.1mm)69.30kgを、ステンレス鋼のパンに充填し、そしてアセトン20.00kg及び塩化メチレン45.00kg[ここでエチルセルロース(エトキシ基44.5~50%)0.95kgが溶解されている]中に溶解した後、イソソルビド-5-モノニトレート23.00kgを適用した。

乾燥の後、膜がエタノール溶液から適用された。乾燥されたマイクログラニュールは、エチルセルロース6.05kg、ステアリン酸(NF XVI,1611ページ)0.655kg及びタルク85gを含んだ。

USP XXI, 装置No.2(100rpm)及びpH7.5の消化液1000mlによる分析は、次の開放結果を提供した:1時間=29.7%, 4時間=70.4%及び8時間=88.7%。

ドイツで入手できる既知製品、Eltan Long:イソソルビド-5-モノニトレートを含む市販の医薬品であるとの比較のために、50mgカプセルによる8人のボランティアに対する研究は、1日1回のカプセルの薬量学によりひじょうに良好な生物同等性を示した。

上記配合物に関しては、イソソルビド-5-モノニトレート20~120mgを含むカプセルを調製することができる。

## 例7

例6に記載のようにして操作した。但し、次の組成物を適用した:

塩酸フェニルプロパノールアミン	31.6%
中性粒状物	56.5%
(0.7~1mm)	

ポリビニルピロリドン

2.0%

(K値=30)

エチルセルロース

7.7%

(エトキシ基44.5~50%)

ステアリン酸 (National Formulary XVI, 1611ページ)

0.7%

タルク

1.5%

USP XXI、装置No.1 (100rpm) 及び蒸留水500mlによる分析は、次の結果を提供した:1時間=51.8%、2時間=72.2%及び4時間=96.4%。

この%開放度は、スイス及びアメリカ合衆国で入手できる既知の製品、Dextrin:フェニルプロパノールアミンを含む市販の医薬品であると同じであった。上記配合物に関しては、10~150mqを含むカプセルを調製すること \*

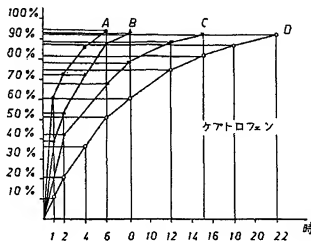
\*とができる。

## 例8

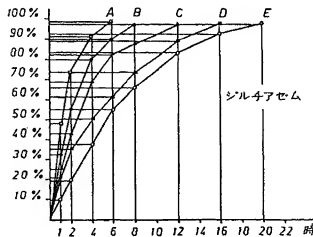
例1に記載のようにして調製された中性マイクログラニュール33.00kg上に10.20kgのポリエチレングリコール4000及び40.00kgのエタノールを含む溶液を含んで成る結合剤を用いて、ジアセルヘイン40.00kgを適用した。乾燥の後、エタノール42.20kg、エチルセルロース(エトキシ基44.5~50.0%) 2.20kg及びステアリン酸0.500kgを含んで成る膜を溶液で適用した。0.05% (w/w) のTween80を添加されたpH7.5の消化液900mlによりUSP XXI、装置No.2 (100rpm) に従って、試験を行ない、そしてそれは次の結果を付与した:1時間=47%、4時間=73%、8時間=88%及び12時間=94%。

10

【第1図】



【第2図】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

A 61 K 31/55

47/06

47/12

識別記号

片内整理番号

F I

A 61 K 31/55

47/06

47/12

技術表示箇所

D

D